

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-215934

(43) 公開日 平成7年(1995)8月15日

(51) IntCl⁶

識別記号 序内整理番号

F I

技術表示箇所

C 07 D 209/00

A 61 K 31/40

31/415

31/435

ACD

ABF

ABE

8217-4C

C 07 D 209/00

(21) 出願番号

特願平4-286645

(22) 出願日

平成4年(1992)9月30日

(31) 優先権主張番号 768123

(32) 優先日 1991年9月30日

(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 39103848

メルク フロスト カナダ インコーポレーテッド

MERCK FROSST CANADA INC.

A INCORPORATED

カナダ国・ケベック、シティ オブ カー

クランド、トランス-カナダ ハイウェイ

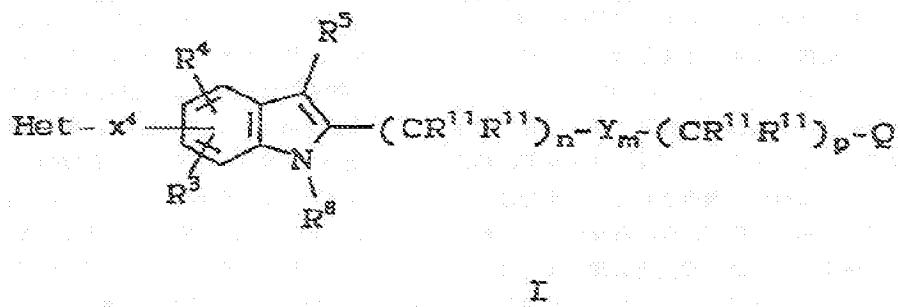
16711

(74) 代理人 弁理士 川口 錠義 (外2名)

本発明は、ロイコトリエン生合成阻害物質としての(ビサイクリック-アザアリールメトキシ)インドール類の新規化合物の構造とその作用についてのものである。本発明によれば、上記化合物は、抗炎症薬、抗アレルギー薬、抗炎症薬及び細胞保護薬として有用である。これらはまた、下痢、高血圧、アンギナ、血小板凝集、大脳性痙攣、早産、自然流産、月経困難、偏頭痛の治療に有用である。

(54) 【発明の名称】 ロイコトリエン生合成の阻害物質としての(ビサイクリック-アザアリールメトキシ)インドール類

(55) 【要約】 (修正旨)



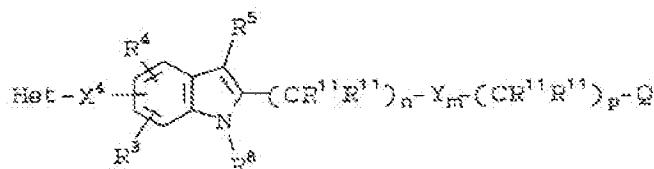
(式中、H e t は A r R¹ R²、A r は 1~3 個の N 原子を含む 8~10 員の二環式芳香族環又はその N 濃化物、R¹ ~ R⁴ は水素、ハロゲンなど、R⁵ は水素、C H₃ など、R⁶ は水素又は X³ ~ R⁹、R¹¹ は水素、低級アルキルなど、X⁴ は C H=C H、C H₂=Y¹ など、Y¹ は O、S、S (O)₂ 又は C H₂、Q は -CO - R¹⁰ など、m は 0 又は 1、n は 0~3、p は 0~3)

を示す)で表されるロイコトリエン生合成阻害物質及びこれを含む医薬組成物。

【効果】 上記化合物は抗喘息薬、抗アレルギー薬、抗炎症薬及び細胞保護薬として有用である。これらはまた、下痢、高血圧、アンギナ、血小板凝集、大脳性痙攣、早産、自然流産、月経困難、偏頭痛の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式1：



【化1】

I.

(式中、HetはAとR¹R²；Aは、1～3個のN原子を含む8～10員の二環式芳香族環またはそのN酸化物；R¹、R²、R³及びR⁴は個別に、水素、ハロゲン、ペルハロ低級アルケニル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、～C(F)₃、～CN、～NO₂、～NS、～C(OH)R¹¹R¹²、～CO₂R¹³、～SR¹⁴、～S(O)R¹⁵、～S(O)₂R¹⁶、～S(O)₂N(R¹⁷)R¹⁸、～OR¹⁹、～NR²⁰R²¹、～NR²²CONR²³R²⁴、～COR²⁵、～CONR²⁶R²⁷、または～(CH₂)_nR²⁸；R⁵は水素、～CH₃、CF₃、～C(O)H、X¹～R⁹またはX²～R⁷；R⁶及びR⁷は個別に、アルキル、アルケニル、～(CH₂)_nPh(R¹⁰)₂または～(CH₂)_nTBu(R¹¹)₂；R⁸は～CF₃またはR⁶；R⁹は水素またはX³～R⁸；R¹¹の各々は個別に、水素または低級アルキルを示すが、または同一炭素原子上の2つのR¹¹が結合して炭素原子数3～6のシクロアルキル環を形成し；R¹²は水素、低級アルキルまたは～CH₂R¹³；R¹³は低級アルキルまたは～(CH₂)_nR²⁹；R¹⁴は～CF₃またはR¹⁸；R¹⁵は、水素、～COR³⁰。R¹⁶を示すが、または同一炭素原子上の2つのR¹⁶が結合してO、SまたはNから選択された2つ以下のヘテロ原子を含む原子数4～6の単環式複素環を形成し；R¹⁷は水素、～CF₃、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたは～(CH₂)_nR³¹；R¹⁸は～R²⁹または～CH₂CONR³²R³³；R¹⁹は水素または低級アルキル；R²⁰は、(a) 3～9個の核炭素原子とN、SまたはOから選択された1つまたは2つの核ヘテロ原子を含み複素環基の環の各々が5～6原子から形成された单環もしくは二環式複素環、または(b) 基W～R³⁴；R³⁴はアルキルまたは～COR³⁵；R³⁵は1つまたは2つのR³⁶基で置換されたフェニル；R³⁶は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフォニル、低級アルキルカルボニル、～CF₃、～CN、～NO₂また

は～N₂；R³⁷はアルキル、シクロアルキルまたは單環式モノ複素環；R³⁸は標準アミノ酸の残基構造を示すがまたは同じNに結合したR³⁹とR⁴⁰とが環化してブロリン残基を形成し；mは0または1；nは0～3；pはmが1のときに1～3；pはmが0のときに0～3；rは0～2；sは0～3；tは0～2；uは0～3；WはO、SまたはNR⁴¹；X¹はOまたはNR⁴²；X²はC=O、CR⁴³R⁴⁴、S、S(O)またはS(O)₂；X³はCO、CR⁴⁵R⁴⁶、S(O)₂または結合；X⁴はCH=CH、CH₂～Y¹またはY¹—CH₂；Y¹はX¹またはX²；Y²はO、S、S(O)₂またはCH₂；Qは-CO₂R⁴⁷、～CONHS(O)₂R⁴⁸、～NHIS(O)₂R⁴⁹、～S(O)₂NHR⁵⁰、～CONR⁵¹R⁵²、～CO₂R⁵³、～CONR⁵⁴R⁵⁵、～CR⁵⁶R⁵⁷OIIまたは1H～もしくは2H—テトラゾル—5—イル)で示される化合物または医薬として許容されるその他の。

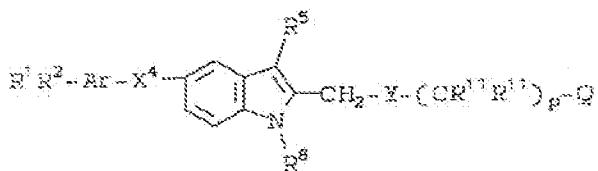
【請求項2】 式中のX¹がCH₂～Y¹でありY¹がOであることを特徴とする請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその他の。

【請求項3】 式中のR¹、R²、R³及びR⁴が水素；R⁵がX²～R⁷；R⁶がR¹¹；R⁷がR³；R⁸が水素またはハロゲン；mが0；nが1～3；uがR³⁶でO及びR³⁷で1；X²がCR³⁸R³⁹またはS；X⁴がCH₂～Y¹；Y¹がO；及びQが1-Hまたは2H—テトラゾル—5—イルを示す請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその他の。

【請求項4】 式中のR¹、R²、R³及びR⁴が水素；R⁵がX²～R⁷；R⁶がR³⁶；R⁷がR³；R⁸が水素またはハロゲン；mが0；nが1～3；uがR³⁶でO及びR³⁷で1；X²がCR³⁸R³⁹またはS；X⁴がCH₂～Y¹；Y¹がO；及びQが1-Hまたは2H—テトラゾル—5—イルを示す請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその他の。

【請求項5】 式I-a：

【化2】



Ia.

〔式中、置換基は、

Ex.	R¹R²	Ar	X⁴	R⁵	R⁸	【化3】	Y-(CR¹R²)_p-Q
1	H/H	イソキノリン-3-イル	CH₂O	S-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H	
2	7-Br/H	1,8-ナフチアジン-2-イルCH₂O	S-t-Bu	CH₂Ph-4-COHe		C(He)₂NHS(O)₂Ph	
3	4-CF₃/H	キノリン-8-イル	CH₂S	Me	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H	
4	H/H	インドリジン-6-イル	CH₂CH	S-t-Bu	CH₂Ph-3-CN	C(Me)₂CO₂H	
5	H/H	インドリジン-6-イル	CH₂CH₂	S-t-Bu	CH₂Ph-3-CN	C(Me)₂CO₂H	
6	H/H	ペニシロラギン-2-イル	CH₂O	COCH₂-t-Bu	CH₂Ph-8-CF₃	CH₂C(Me)₂OH	
7	6-C/H	アミダゾ(1,2-a)-ピリジン-2-イル	CH₂O	SPh	CH₂-3-TH-3-S(O)₂Me	C(Me)₂CONHS(O)₂Me	
8	H/H	1,2-ナツタリジン-2-イルCH₂O	S-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl		C(Me)₂CO₂H	
9	H/H	1,8-ナツタリジン-2-イルCH₂O	S-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl		C(Me)₂CO₂H	
10	H/H	キノリジン-3-イル	CH₂O	S-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H	
11	H/H	キノリジン-4-イル	CH₂O	S-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H	
12	H/H	キノキサリン-2-イル	CH₂O	S-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H	
13	H/H	1,8-ナツタリジン-2-イルCH₂O	S-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl		C(Me)₂CO₂H	
14	H/H	アミダゾ(1,2-a)-ピリジン-2-イル	CH₂O	S-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H	
15	H/H	キノキサリン-2-イル	CH₂O	COCH₂-t-Bu	CH₂Ph-4-Cl	C(Me)₂CO₂H	
16	H/H	キノキサリン-2-イル	CH₂O	He	CH₂Ph-8-Cl	C(Me)₂CO₂H	

を示す】で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 治療有効量の請求項1に記載の化合物と医薬として許容される相体などを含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項7】 更に、非ステロイド系抗炎症薬、未梢鎮痛薬、シクロオキシゲナーゼ阻害物質、ロイコトリエン拮抗物質、ロイコトリエン生合成阻害物質、H<sub>2</sub>-受容体拮抗物質、抗ヒスタミン剤、プロスタグランジン拮抗物質、トロンボキサン拮抗物質、トロンボキサンシンセターゼ阻害物質及びA C E 拮抗物質から成るグループから選択された有効量の第2有効成分を含むことを特徴とする請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】 有効量の請求項1に記載の化合物をヒト以外の哺乳動物に投与することからなる哺乳動物体内でのS R S-A またはロイコトリエンの合成、作用または遊離の防止方法。

【請求項9】 治療有効量の請求項1に記載の化合物をヒト以外の要治療哺乳動物に投与することからなる哺乳動物の喘息治療方法。

【請求項10】 治療有効量の請求項1に記載の化合物をヒト以外の要治療哺乳動物に投与することからなる哺乳動物の炎症性眼病治療方法。

【総説の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ロイコトリエン生合成の阻害物質活性を有する化合物、これらの化合物の製造方法、これらの化合物を哺乳類(特にヒト)に使用するための方法及び医薬製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 歐州特許出願第1 66,591号及び第2 75,667号は、プロスタグランジン拮抗物質活性及びロイコトリエン生合成の阻害物質活性を有する一連のインドールベースの一連の化合物を開示している。歐州特許第1 81,568号及び第2 00,101号は、2つの芳香核を有する一連の化合物を開示し、これらの化合物がリポキシゲナーゼ阻害物質活性を有することを記載している。歐州特許第2 79,263号は、リポキシゲナーゼ阻害物質活性を有するインドール類、ペ

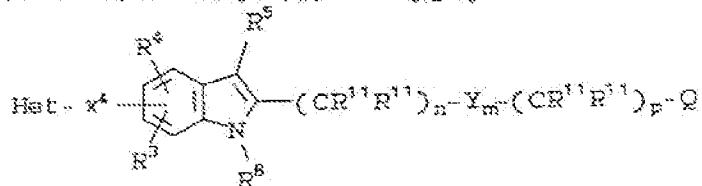
ンゾフラン類及びベンゾチオフェン類を開示している。米国特許第4,629,733号は、抗血栓性を有しホスホジエステラーゼ及び腫瘍転移の双方を阻害する新規なインドリノン類を開示している。キノリルインドール類の化学的製造に関しては5heets中ほかによってChem. Ab., Vol. 67, 54017 (1967)に記載されているが、この文献はこれらの化合物の用途に関しては言及していない。Bentecke他によるChem. Ab., Vol. 98, 107036 (1983)に所収の論文、Pakuula他によるChem. Ab., Vol. 105, 190835 (1986)に所収の論文、及び英国特許第1,228,848号明細書は、インドール-3-酢酸の多数のN-アクリル誘導体が抗炎症薬として有望であることを記載している。

【0003】欧洲特許第419,049号(1991年3月27日)は、(辛ノリン-2-イルメトキシ)インドールがヘイコトリエン生合成の阻害物質であると教示している。

{0 0 0 4}

【発明の概要】本発明は、ロイコトリエン生合成の阻害物質活性を有する化合物、これらの化合物の製造方法、これらの化合物を哺乳類(特にヒト)に使用するための方法及び医薬製剤に関するもの。

【0005】本発明化合物は、ロイコトリエン生合成の阻害物質活性を有するため、抗喘息薬、抗アレルギー薬、抗炎症薬として有用であり、また、アレルギー性鼻炎及び慢性気管支炎の治療、乾癬及びアトピー性皮膚炎のような皮膚疾患の軽減に有用である。これらの化合物はまた、心血管及び血流系にロイコトリエンが与える病



(式中、 $\text{H}-\text{Et}$ は $\text{Ar}-\text{R}^1-\text{R}^2$ ； Ar は、1～3個のN原子を含む8～10員の二環式芳香族環またはそのN-代物； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^{10} は個別に、水素、ハロゲン、ペルハロ低級アルケニル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^0\text{R}^1$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^{16}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{COR}^{16}$ 、 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{18}$ 、または $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^2$ ； R^0 は水素、 $-\text{CH}_3$ 、 CF_3 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 X^1-R^5 または X^2-R^7 ； R^5 及び R^6 は個別に、アルキル、アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{Pb}(\text{R}^{10})_2$ ； R^7 は水素または X^3-R^8 ； R^{10} の各々は個別に、水素または低級アルキルを示すか、または

理作用、例えばアンギナまたは内毒素ショックを生じる
ような作用を緩和するために有用である。本発明化合物
はまた、アレルギー性結膜炎のような炎症性及びアレル
ギー性眼病の治療に有用である。化合物はまた、細胞保
護薬としても有用であり、偏頭痛の治療にも有用であ
る。

【0006】本発明化合物は、びらん性胃炎、びらん性食道炎、炎症性腸疾患、エタノールに誘発される出血性びらん、肝性紫血、肝臓、脾臓、腎臓もしくは心筋細胞の毒物に誘発される障害または壞死、CC14及びD-ガラクトサミンのような肝細胞毒物によって生じた肝実質障害、虚血性腎不全、疾患に誘発される肝障害、胰管癌に誘発される解離または胃の障害、外傷またはストレスに誘発される細胞障害、グリセロールに誘発される腎不全、のような哺乳類（特にヒト）の病的状態の治療または予防に有用である。

【0007】本発明化合物は、5-BP E T E、5-HE T E及びロイコトリエンのようなアラキドン酸の5-リボキシゲナーゼ代謝物の合成を阻害する物質である。ロイコトリエンB₄、C₄、D₄及びE₄は、喘息、乾癇、疼痛、潰瘍及び全身性アナフィラキシーのような種々の病的状態に関与することが知られている。従って、これらの化合物の合成を阻害すると、上記及びその他のロイコトリエン関連の病的状態が緩和されるであろう。

50-00083

【詳細な説明】 本證明は、式(1)

100093

三

3

同一炭素原子上の2つのR¹¹が結合して炭素原子数3～6のシクロアルキル環を形成し；R¹²は水素、低級アルキルまたは—CH₂—R²¹；R²³は低級アルキルまたは—(CH₂)_n—R²¹；R¹⁴は—CF₃またはR¹³；R¹⁵は、水素、—COR¹⁶、R¹⁷を示すか、または同一窒素原子上の2つのR¹⁸が結合してO、SまたはNから選択された2つ以下のヘテロ原子を含む原子数4～6の單環式複素環を形成し；R¹⁹は水素、—CF₃、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたは—(CH₂)_n—R²⁰；R²¹は—(CH₂)_n—C(R¹⁶—R¹⁷)—(CH₂)_n—S—R¹⁸または—CH₂—CONR¹⁹—R²⁰；R¹⁸は水素または低級アルキル；R¹⁹は、(a) 3～9個の核炭素原子とN、SまたはOから選択された1つまたは2つの核ヘテロ原子を含み複素環基の環の各々が5～6原子から形成された单環もしくは二環式複素環、または

(b) 基W—R²³; R²³はアルキルまたは…C(OR²⁴); R²⁴は1つまたは2つのR²⁵基で置換されたフェニル; R²⁵は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルfonyl、低級アルキルカルボニル、—CF₃、—CN、—NO₂または…Ns; R²⁶はアルキル、シクロアルキルまたは單環式モノ複素環; R²⁷は標準アミノ酸の殘留構造を示すかまたは同じNに結合したR²⁸とR²⁹とが環化してプロリノ残基を形成し; mは0または1; nは0~3; pはmが1のときに1~3; pはmが0のときに0~3; rは0~2; sは0~3; tは0~2; uは0~3; wは0、SまたはNR²⁶; X¹はOまたはNR²⁶; X²はC、O、CR¹¹R¹²、S、S(O)またはS(O)₂; X³はCO、CR¹¹R¹²、S(O)₂または結合; X⁴はCH=CH₂、CH₂—Y¹またはY¹—CH₂; Y¹はX¹またはX²; Y²はO、S、S(O)₂またはCH₂; Q¹は—CO₂R¹³、—CONHS(O)₂R¹³、—NH₂S(O)₂R¹³、—S(O)₂NHR¹⁶、—CONR¹⁵R¹⁶、—CO₂R¹⁷、—CONR¹⁸R¹⁹、—CR¹¹R¹²OIIまたはI II—もしくは2H—テトラゾル—5—イルで示される新規な化合物または医薬として許容されるその塩を提供する。

【0010】式Iの化合物の好ましい具体例は、式中のX¹がCH₂—Y¹でありY¹がOであり、残りの置換基が式Iと同義である化合物である。

【0011】式Iの化合物の別の好ましい例は、式中のR¹、R²、R³及びR⁴が水素; R⁵がX²…R⁷; R⁸がR⁹; R¹⁰が水素またはハロゲン; mが0; nが1~3; uがR⁶でO及びR⁷でS; X²がC(OR¹¹)R¹²またはS; X⁴がCH₂—Y¹; Y¹がO; 及びQ¹が—CO₂R¹³またはI—Iもしくは2H—テトラゾル—5—イルを示し、残りの置換基が式Iと同義の化合物または医薬として許容されるその塩である。

【0012】定義

以下の略号を以下の意味で使用した:

M₆=メチル

Bn=ベンジル

Ph=フェニル

DIBAL-N=水素化ジイソブチルアルミニウム

HMPA=ヘキサメチルリン酸トリアミド

KHMDS=カリウムヘキサメチルジシラジド

t-Bu=tetra-ブチル

i-Pr=iソブチル

c-C₆H₁₁=シクロヘキシル

C-Pt=シクロプロピル

c=シクロ

Ac=アセチル

Tz=1H—または2H—テトラゾル—5—イル

Tb=2—または3—チエニル

c-C₈H₁₇=シクロパンチル

1-A₆=1-アダマンチル
NBS=N-プロモスクシンイミド
NCS=N-クロロスクシンイミド。

【0013】アルキル、アルケニル及びアルキニルは、直鎖状、分枝状及び環式構造及びその組み合わせを包含する。

【0014】「アルキル」なる用語は、「低級アルキル」を意味し、炭素原子数20以下の炭素フラグメントも包含する。アルキル基の例は、オクチル、ノニル、ノルボルニル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペントデシル、エイコシル、3,7-ジエチル-2,2-ジメチル-4-ブロピルノニル、シクロドデシル、アダマンチルなどである。

【0015】「低級アルキル」なる用語は、炭素原子数1~7のアルキル基を意味する。低級アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、sec-及びter-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、シクロブロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-メチルシクロブロピル、シクロブロピルメチルなどである。

【0016】「シクロアルキル」なる用語は、炭素原子数3~7の炭化水素環を意味する。シクロアルキル基の例は、シクロブロピル、シクロペンチル、シクロヘプチル、などである。

【0017】「低級アルケニル」なる用語は、炭素原子数2~7のアルケニル基を意味する。低級アルケニル基の例は、ビニル、アリル、イソブロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、シクロブロペニル、シクロブチニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、1-ブロペニル、2-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、などである。

【0018】「低級アルキニル」なる用語は、炭素原子数2~7のアルキニル基を意味する。低級アルキニル基の例は、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニル、などである。

【0019】「低級アルコキシ」なる用語は、炭素原子数1~7の直鎖状、分枝状または環式構造のアルコキシ基を意味する。低級アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブロボキシ、シクロプロボキシ、シクロヘキシルオキシである。

【0020】「低級アルキルチオ」なる用語は、炭素原子数1~7の直鎖状、分枝状または環式構造のアルキルチオ基を意味する。低級アルキルチオ基の例は、メチルチオ、ブロピルチオ、イソブロピルチオ、シクロヘブチルチオ、などである。例えばブロピルチオ基は—SC(=O)CH₂CH₂CH₃で示される。

【0021】R²³の定義に使用された「单環式モノ複素環」なる用語は、環中にN、SまたはOから選択されたヘテロ原子を1つだけ含む3~7員の单環基を意味する。その例は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオ

フェン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラジン、などである。

【0022】R¹の定義に使用された「単環または二環式複素環」なる用語は、2-5-ジオキソ-1-ビロリジニル、(3-ビリジニルカルボニル)アミノ、1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドル-2-イル、1,3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル、2,4-イミダゾリンジオニ-1-イル、2,6-ビペリジンジオニ-1-イル、2-イミダゾリル、2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル、ピペリジン-1-イル、モルフォリン-1-イル、ピペラシン-1-イル、などを意味する。

【0023】「A_r」の定義に使用された「1~3個のN原子を含む8~10員の二環式芳香族環及びそのN酸化物」なる用語は、インドール、インドリジン、インダゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[5,4-c]ピリジン、ピロロ[3,2-b]ピリジン、イソキノリン、3,4,5,6,7または8-キノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、ピリド[2,3-b]ピラジン、などを包含する。

【0024】任意の複素環の結合点は環の任意の自由原子の部位である。

【0025】標準アミノ酸なる用語は、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、アルギニン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン及びバリンなどのアミノ酸を含めて使用する。(P.H.C.Criek, Symposium of the Society for Experimental Biology, 1958(12) p. 140参照)。

【0026】R¹及びR²がA_rの任意の自由位置に存在し得ることが理解されよう。

【0027】Ph(R³)₂及びTh(R³)₂なる用語は、2つのR³置換基で置換されたフェニルまたはチエニル基を示す。

【0028】ハロゲンはF、Cl、Br及びIを含む。

【0029】特定分子中の置換基(例えばR¹、R²、R³、Ph(R³)₂など)の定義はいずれも、分子中の他の場所の定義から独立している。従って、-NR³R³はNHH₂、-NH₂CH₂、-NH₂C₆H₅などを示す。

【0030】2つのR³がNを介して結合したときに形成された单環式複素環の例は、ピロリジン、ピペリジン、モルフォリン、チアモルフォリン、ピペラシン、及びN-メチルピペラジンである。

【0031】Qのプロドラッグエステル(例えばQ-CO₂R⁴)の場合)は、Saarai他、J.Med.Chem.

10、21、No.8、746~753(1978)、Sakamoto他、Chem.Pharm.Bull.32、No.6、2241~2248(1984)及びBundgaard他、J.Med.Chem.30、No.3、451~454(1987)によって記載されているようなエステルを包含する。

【0032】本明細書中に記載の化合物のいくつかは、1つ以上の非対称中心を含み、従って、ジアステレオマー及び光学異性体を形成し得る。本発明は、可能なこれらのジアステレオマー及びそれらのラセミ体、分割された純粋な形態の鏡像異性体、医薬として許容されるその塩をすべて包含することを理解されたい。

【0033】本発明の医薬剤成物は、有効成分として式1の化合物または医薬として許容されるその塩を含有し、更に、医薬として許容される粗体、及び任意にその他の治療成分を含有し得る。「医薬として許容される塩」なる用語は、無機塩基及び有機塩基を含む医薬として許容される無毒の塩基から調製された塩を意味する。無機塩基から誘導される塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、堿鉄、などの塩である。特に好ましい塩は、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム塩である。医薬として許容される無毒の有機塩基から誘導される塩の例は、第一、第二及び第三アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂の塩を包含し、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンシアミン、N-エチルモルフォリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydrazamine)、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルフォリン、ピペラジン、ピペリジン、ボリアミン樹脂、プロカイン、ブリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン、などの塩である。

【0034】本発明化合物が塩基性のとき、無機及び有機の酸を含む医薬として許容される無毒の酸から塩を調製し得る。このような酸の例は、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオニ酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、バモ酸(pamoic acid)、バントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、過石酸、p-トルエンスルホン酸、などである。特に好ましい酸は、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及び過石酸である。

【0035】治療方法に関する以下の記載において、「式Iの化合物」なる表現が、医薬として許容されるその態を包含することを理解されたい。

【0036】式Iの化合物は、ロイコトリエンの生合成を阻害する能力を有するので、ヒト患者においてロイコトリエンによって誘発される症状を阻害するために有用である。哺乳類におけるこのロイコトリエン生合成の阻害は、本発明の化合物及び医薬組成物が、哺乳類、特にヒトにおいて；(1)喘息のような疾患を含む呼吸器障害、(2)アレルギー性咽頭炎、接触皮膚炎、アレルギー性結膜炎、などのようなアレルギー及びアレルギー反応、(3)咽頭炎または炎症性腸疾患のような炎症、(4)疼痛、(5)乾燥、などの皮膚症状、(6)アンギナ、内毒素ショック、などのような心血管症状、及び(7)免疫学的または化学的(シクロスボリン(cyclosporin))な病因によって誘発された虚血によって生じる腎不全の治療、予防または緩和に有用であること、また、化合物が細胞保護薬であることを示す。

【0037】化合物の細胞保護活性は、動物及びヒトの双方において、強い刺激物の有効作用、例えばアスピリンまたはインドメタシンの潰瘍誘発作用に対する胃腸粘膜の耐性強化として観察される。胃腸管に対する非ステロイド系抗炎薬の作用をかなり軽減することに加えて、動物試験では、細胞保護化合物が、強酸、強塩基、エタノール、高張塩溶液、などの経口投与によって誘発される胃損傷を防止することが証明された。

【0038】細胞保護能力を測定するために2つのアッセイを使用し得る。これらのアッセイは、(A)エタノール誘発損傷アッセイ及び(B)インドメタシン誘発潰瘍アッセイであり、いずれも欧州特許第140,684号に記載されている。

【0039】予防または治療目的で使用される式Iの化合物の薬用量は勿論、治療すべき症状の程度、式Iの化合物の種類、及びその投与経路に従って異なる。また、個々の患者の年齢、体重及び応答によって異なる。抗喘息、抗アレルギーまたは抗炎症の目的、概して細胞保護以外の目的で使用する場合には一般に、哺乳類の体重1kgあたり約0.001mg～約1.00mg、好ましくは0.01mg～約1.00mgの範囲の薬用量を1日1回投与するかまたは1日数回に分割して投与する。また、いくつかの症例ではこれらの範囲外の薬用量の使用が必要であろう。

【0040】組成物を静脈内投与によって使用する場合には、抗喘息、抗炎症または抗アレルギーのための適当な日用量は、体重1kgあたり式Iの化合物約0.001mg～約2.5mg(好ましくは0.01mg～約1.00mg)であり。細胞保護のための適当な日用量は、体重1kgあたり式Iの化合物約0.1mg～約1.00mg(好ましくは約1mg～約1.00mg)より好ましくは

約1mg～約1.0mg)である。

【0041】経口組成物を使用する場合には、抗喘息、抗炎症または抗アレルギー用の適當な日用量は、体重1kgあたり式Iの化合物約0.01mg～約1.00mg、好ましくは約0.1mg～約1.00mgであり、細胞保護用の適當な日用量は、体重1kgあたり式Iの化合物約0.1mg～約1.00mg(好ましくは約1mg～約1.00mg、より好ましくは約1.0mg～約1.00mg)である。

【0042】眼病の治療に使用するためには、許容される眼薬処方に式Iの化合物を0.001～1重量%含有する溶液剤または懸濁液剤の形態の点眼製剤を用いるとよい。

【0043】細胞保護薬として使用するときの式Iの化合物の正確な使用量は、特に、投与の目的が損傷細胞の治療であるかまたは将来の損傷の予防であるか、損傷細胞がどの種のものであるか(例えば胃腸潰瘍形成であるかネフローゼ性壞死であるか)、原因物質が何であるか、などの要因に左右される。将来の損傷を予防するために式Iの化合物を使用する場合には例えば、式Iの化合物を、式Iの化合物と併用しなければ細胞損傷を生じるような非ステロイド系抗炎薬(NSAID)、例えばインドメタシンと併用する。このような用法では式Iの化合物を、NSAID投与の前後30分以内に投与する。好ましくは、NSAIDよりも前に投与するかまたは同時に(例えば組合せ剤形(combination dosage form)で)投与する。

【0044】有効成分の本発明化合物を動物、特にヒトに与えるために適當な投与経路を使用し得る。例えば、経口、直腸、局部、非経口、点眼、呼吸器、鼻孔、などの経路を使用し得る。適當な剤形は、錠剤、トローク剤、分散液剤、懸濁液剤、溶液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏剤、エアゾール剤、などである。

【0045】本発明の医薬組成物は、有効成分として式Iの化合物または医薬として許容されるその態を有し、更に、医薬として許容される剤体及び任意にその他の治療用成分を含有し得る。「医薬として許容される態」なる用語は、無機の塩基または酸及び有機の塩基または酸を含む医薬として許容される無毒の塩基または酸から調製される塩を意味する。

【0046】組成物は、経口、直腸、局部、非経口(皮下、筋肉内及び静脈内を含む)、点眼(眼科)、呼吸器(鼻孔または口腔吸入)または鼻孔投与に適した組成物を含む。所与の症例に最適の経路は、治療すべき疾患の種類及び容態、活性成分の種類に基づく。組成物は、単一剤形(unidose dosage form)として提供されるのが便利であり、製薬業界で公知の方法のいずれかによって調製され得る。

【0047】吸入投与のためには、本発明化合物を、加压パックまたはネブライザーからエアゾール噴霧剤の形

態で噴出させるのが便利である。また、化合物を配合可能な粉末として送達してもよく、粉末組成物を吹入粉末の吸入器によって吸入させてよい。吸入投与に適した好ましい送達系は、計量された薬用量を吸入させる(MDI) エアゾールであり、フルオロカーボンまたは炭化水素のような適当なプロペラント中に化合物Iが混合された懸濁液または溶液から成る。

【0048】局所投与に適した化合物Iの製剤は、皮膚透デバイス、エアゾール、クリーム剤、軟膏、ローション、散布剤、などである。

【0049】実際の使用では、慣用の医薬配合技術に従って、有効成分である式Iの化合物を医薬担体と均質混含させる。担体は、経口または非経口(静注を含む)などの投与に望ましい製剤の形態に応じて、種々の材料から選択し得る。経口剤形の組成物を調製するとき、例えば懸濁液剤、エリキシル剤、溶液剤のような経口液体製剤の場合には、常用の医療媒体のいずれか、例えば水、グリコール、油、アルコール、香料、保存料、着色料などを任意に使用し、例えば散剤、カプセル剤または錠剤のような経口固体製剤の場合には、糖粉、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを任意に使用し得る。液体製剤よりも固体経口剤のほうが好ましい。錠剤及びカプセル剤は、投与が容易であるという理由で、最も便利な経口用の単位剤形であり、この場合には明らかに固体医薬担体を使用する。所望の場合には、水性または非水性の標準技術によって錠剤をコーティングしてもよい。

【0050】上記のごとき常用の剤形だけでなく、式Iの化合物はまた、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、第3,630,200号及び第4,008,719号に記載されたような調節放出手段及び/またはデリバリーデバイスによって投与されてもよい。

【0051】経口投与に適した本発明の医薬組成物は、各々が既定量の有効成分を含有するカプセル剤、カシェ剤または錠剤のような不連続単位の形態で提供されてもよく、または、粉末もしくは顆粒の形態で提供されてもよく、または、水性もしくは非水性液体中の懸濁液もしくは溶液、水中油型エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンの形態で提供されてもよい。このような組成物は、任意の製薬方法で調製できるが、すべての方法は、1種以上の所要成分を構成する担体と有効成分とを会合させるステップを含む。そして、有効成分を液体担体または微粉碎固体担体またはその双方と均等且つ均質に混合し、次いで必要に応じて生成物を所望の形態に形成することによって組成物を調製する。例えば、錠剤は、任意に1種以上の補助成分と共に圧縮または成形することによって調製する。圧縮錠剤は、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と任意に混合した粉末または顆粒のような自由流动形態の有効成分

を適當な機械で圧縮することによって調製する。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で潤滑させた粉末状化合物の混合物を適當な機械で成形することによって調製する。好ましくは、錠剤の各々が、約2.5mg～約50.0mgの有効成分を含有し、カシェ剤またはカプセル剤の各々が約2.5mg～約50.0mgの有効成分を含有する。

【0052】式Iの化合物の医薬剤形の代表例を以下に示す：

注射用懸濁液剤(I.M.) mg/mL	
式Iの化合物	1.0
メチルセルロース	5.0
Tween 80	0.5
ベンジルアルコール	9.0
ベンズアルコニウムクロリド	1.0
注射用水	總量1mLまで
錠剤	mg/錠
式Iの化合物	2.5
微結晶セルロース	4.15
プロピドン	14.0
プレゼラチン化繊粉	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5
	500
カプセル剤	mg/カプセル
式Iの化合物	2.5
ラクトース糊素	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
	600
エアゾール剤	/缶
式Iの化合物	2.4mg
シシチン、NF液体懸濁物	1.2mg
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025gm
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15gm
式Iの化合物に加えて、本発明の医薬組成物は更に、シクロオキシゲナーゼ阻害物質、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、ゾメビラックジフルニサルのような末梢鎮痛薬などの別の有効成分を含有し得る。式Iの化合物と第二有効成分との重量比は、各成分の有効薬用量次第で異なる。一般には、各成分を有効薬用量で使用する。従って、例えば式Iの化合物をNSAIDと併用するときは、式Iの化合物対NSAIDの重量比は一般に約1000:1～約1:1000、好ましくは約200:1～約1:200の範囲であろう。全体としては式Iの化合物と別の有効成分とを上記範囲内で組合せ、どの場合にも各有効成分を有効薬用量で使用する。	
【0053】NSAIDは5グループに分類できる：	
(1) プロピオン酸誘導体；	
(2) 酢酸誘導体；	
(3) フェナミン酸(fenamic acid)誘導体；	
(4) オキシカム(oxicam)；	

(5) ビフェニルカルボン酸誘導体；
または医薬として許容されるその塩。

【0054】使用できるプロピオン酸誘導体の例は、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシック酸、カルプロフェン、フェンプロフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ビルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、チオキサプロフェンである。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のプロピオン酸誘導体もこのグループに包含される。

【0055】従って本文で定義した「プロピオン酸誘導体」なる用語は、典型的には環系、好ましくは芳香族環系に直接またはカルボニル官能基を介して結合された遊離—CH₂COOHまたは—CH₂CH₂COOH基（これらは任意に医薬として許容される塩の形態、例えば—CH₂COO⁻Na⁺または—CH₂CH₂COO⁻Na⁺でもよい）を有する非麻酔性鎮痛薬／非ステロイド系抗炎症薬を意味する。

【0056】使用できる酢酸誘導体の例は、インドメタシン（これは好ましいNSAIDである）、アセメタシン、アルクロフェナック、クリダナック、ジクロフェナック、フェンクロフェナック、フェンクロジック酸、フェンチアザック、フロフェナック、イブフェナック、イソキセパック、オキシビナック、スリンダック、チオビナック、トルメチン、ジドメタシン及びゾメピラックである。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁の酢酸誘導体もこのグループに包含される。

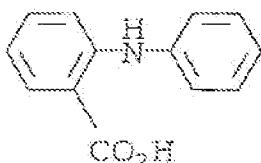
【0057】従って、本文中に定義した「酢酸誘導体」なる用語は、典型的には環系、好ましくは芳香環または芳香族複素環系に直接結合された遊離—CH₂COOH基（任意に医薬として許容される塩例えば—CH₂COO⁻Na⁺の形態でもよい）を有する非麻酔性鎮痛薬／非ステロイド系抗炎症薬を意味する。

【0058】使用し得るフェナミン酸誘導体は、フルフェナミン酸、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、三フルミン酸及びトルフェナミン酸である。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のフェナミン酸誘導体もこのグループに包含される。

【0059】従って、本文中に定義した「フェナミン酸」誘導体は、基本構造：

【0060】

【化5】



を有しており、種々の置換基を含み、遊離—COOH基

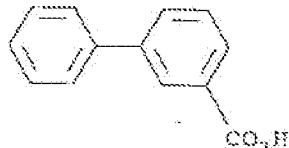
が—COO⁻Na⁺のような医薬として許容される塩の形態を有し得る非麻酔性鎮痛薬／非ステロイド系抗炎症薬である。

【0061】使用できるビフェニルカルボン酸誘導体は、ジフルニザル及びフルフェニザルである。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のビフェニルカルボン酸誘導体もこのグループに包含される。

【0062】従って、本文中に定義した「ビフェニルカルボン酸誘導体」は、基本構造：

【0063】

【化6】



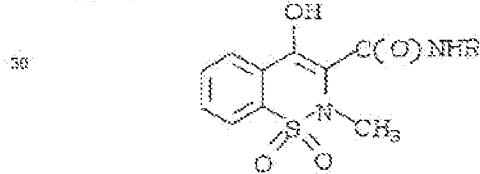
を行しており、種々の置換基を含み、遊離—COOH基が—COO⁻Na⁺のような医薬として許容される塩の形態を有し得る非麻酔性鎮痛薬／非ステロイド系抗炎症薬である。

【0064】本発明で使用できるオキシカムは、イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム、テノキシカムである。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のオキシカムはこのグループに包含される。

【0065】従って、本文中に定義される「オキシカム」は、一般式：

【0066】

【化7】



（式中、Rはアリールまたはヘテロアリール環系）で示される非麻酔性鎮痛薬及び／または非ステロイド系抗炎症薬である。

【0067】使用し得るNSAIDの別の例を以下に示す：アンフェナックナトリウム、アミノプロフェン、アントラザフェン、アントラフェニン、アウラノフィン、ベンダザックリシネート、ベンジダニン、ペブロジン、プロペラモール、ブフェゾラック、シンメタシン、シベロクアゾン、クロキシメート、ダジダミン、デボキサメット、デルメタシン、デトミジン、デキシンドロプロフェン、ジアセレイン、ジフィサラミン、ジフェンビラミド、エモルファゾン、エンフェナミン酸、エノリカム、エビリゾール、エテルサラート、エトドツック、エトフェナマート、フアナチゾールメシラート、フェンクロラック、フェンドザール、フェンフルミジール、フェブラゾン、フロクタフェニン、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルプロクアゾン、フォビルトリン、フォヌ

フォザール、フルクロプロフェン、グルカメタシン、グアイメザール、イブプロキサム、イソフェザラック、イソニキシム、イソプロフェン、イソキシカム、レフェタミンHCl、レフルノミド、ロフェニゾール、ロナゾラックカルシウム、ロチファゾール、ロキソプロフェン、リシングクロニキシナート、メクロフェナマートナトリウム、メセクラゾン、ナブメトン、ニクチンドール、ニメスリド、オルバノキシン、オキサメタシン、オキサバドール、ペリソキサルシトレート、ビメプロフェン、ビメタシン、ビプロキセン、ビラゾラック、ビルフェニドン、プロダルメタシンマレート、プロタゾン、ビリドキシプロフェン、スドキシカム、タルメタシン、タルニフルマート、テノキシカム、チアゾリノブタゾン、チエラビンB、チアラミドHCl、チフラミゾール、チメガジン、トルバドール、トリブタミド及びコフェナマート。

【0068】使用し得るNSAIDを製造会社の製品番号(Pharmaproducts参照)で以下に示す: 480156S、AA861、AD1590、APP802、APP860、A177B、AP504、AU8001、BPPC、BW540C、CHINOIN 127、CN100、EB382、EL608、F1044、GV3658、ITF182、KCNTE16090、KME4、LA2851、MR714、MR897、MY309、ONO3144、PR823、PV102、PV108、R830、RS2131、SCR152、SH440、SIR133、SPASS10、SQ27239、ST281、SY6001、TA60、TAI-901(4-ベンゾイル-1-インダンカルボン酸)、TVX2706、U60257、UR2301及びWY41770。

【0069】最後に、同じく使用可能なNSAIDとして、サリチル酸塩、特にアセチルサリチル酸及びフェニルブタゾン、並びに医薬として許容されるその他の薬がある。

【0070】好ましいNSAIDは特にインドメタシンであるが、それ以外ではアセチルサリチル酸、ジクロアエナック、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スリングダック及びトルメチンが好ましい。

【0071】式1の化合物を含む医薬組成物は更に、欧洲特許第138,481号(1985年4月24日)、欧洲特許第115,394号(1984年8月8日)、欧洲特許第136,893号(1985年4月10日)、欧洲特許第140,709号(1985年5月8日)に開示されたようなロイコトリエン生成の阻害物質を含有し得る。これらの特許の記載内容は本明細書に含まれるものとする。

【0072】式1の化合物はまた、欧洲特許第106,

565号(1984年4月25日)及び欧洲特許第104,885号(1984年4月4日)に開示されたようなロイコトリエン拮抗物質、及び、欧洲特許出願第56,172号(1982年7月21日)、第61,800号(1982年6月10日)、英國特許第2,058,785号(1981年4月15日)に開示されたような当業界で公知のロイコトリエン拮抗物質と併用し得る。上記の特許及び特許出願の記載内容は本明細書に含まれるものとする。

【0073】式1の化合物を含む医薬組成物は更に第二有効成分として、欧洲特許第11,067号(1980年5月28日)に開示されているようなプロスタグランジン拮抗物質、または米国特許第4,237,160号に開示されているようなトルンボキサン拮抗物質を含有し得る。組成物はまた、米国特許第4,325,961号に開示されているα-フルオロメチルヒスチジンのようなヒスチジンデカルボキシラーゼ阻害物質を含有し得る。式1の化合物はまた、欧洲特許第40,696号(1981年12月2日)に記載のアセタマゾール、アミノチアジアゾール、米国特許第4,283,408号、第4,362,736号、第4,394,508号に記載のメチナドリル、シメチジン、ファモチジン、プラマミン、ヒスタジル、フェネルガン、ラニチジン、テルフェナジンなどのようなH₁またはH₂-受容体拮抗物質と併用しても有利である。医薬組成物はまた、米国特許第4,255,431号に開示されたオメプラゾールのようなK⁺/H⁺-ATPアーゼ阻害物質を含有し得る。式1の化合物はまた、英国特許第1,144,905号及び1,144,906号に記載されているような1,3-ビス(2-カルボキシ-2-ヒドロキシプロパン及び近縁化合物のようないく多くの細胞安定化剤と併用しても有効である。別の有用な医薬組成物は、式1の化合物を、メチセルジドのようなセロトニン拮抗物質、Nature、Vol.1,316,126~131頁、1985に記載されたセロトニン拮抗物質などを組合せて含有する。この文節で引用した文献の記載内容は本明細書に含まれるものとする。

【0074】別の有利な医薬組成物は、式1の化合物を、イプラトロビウムプロミドのような抗コリン作用薬、β拮抗物質サルブタモール、メタプロテレノール、テルブタリン、フェノテロールのような気管支拡張薬、テオフィリン、コリンテオフィリナート及びエンプロフィリンのような抗喘息薬、ニフェジピン、ジルチアゼム、ニトレンジピン、ベラバミル、ニモジピン、フェロジピンのようなカルシウム拮抗物質、コルチコステロイド、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、ベータメタゾン、デキサメタゾン、ベクロメタゾンなどと共に含有してもよい。

【0075】本专利化合物を以下の方法で製造し得る。
50 温度は℃である。

【0076】出発物質であるメトキシフェニルヒドラジン¹は市販のものでもよく、または化学文献にアセトアミドフェノール^{XIV}として記載されているものでもよい。出発物質であるベンジルフェニルヒドラジン¹を欧洲特許第1,66,591号(171021A)に記載の方法で製造し、ケトン^{VII}及び^{XIX}を欧洲特許第1,66,591号及び欧洲特許第2,75,667号(174961A)に記載の方法で製造する。2-(ハロメチル)キノリン^{VII}は、「Quinoline s」、Parts I & II、G. Jones (E.D.)、John Wiley & Sons, Toronto, 1977及び1982に記載の方法によって得られる。また、対応する2-メチルキノリンのハロゲン化による化合物^{VII}の製造もJonesの文献に記載されている。ハロゲン化ベンジル(R^4)₂PbCH₂-H^aは容易に製造でき、この種の多くの化合物が米国特許第4,808,608号(173231B)のような先行技術文献に記載されている。化合物^{VII}中の R^1 及び $(R^4)_2PbCH_2-H^a$ 中の H^a はC₁、B₁またはIを示す。

【0077】インドールの多くの合成方法が化学文献に公知である。例えば、「Heterocyclic compounds」、Volume 5, Parts I, II, III, W. J. Huntziker (E.D.), Interscience, J. Wiley & Sons, N.Y., 1979及び「The Chemistry of Indoles」, R. J. Sundberg, Academic Press, N.Y., 1970を参照するとよい。最も普及した合成方法の一つはFischer Indole Synthesesとして知られており、方法に関する以下の記載ではこの方法を「Fischer」と要約している。

【0078】種々の方法において、中間体及び最終生成物中の $\cdots CO_2$ 基及び $\cdots CO_2R^4$ 基を別の代表的なQ、

例えば $\cdots CONHS(O)\cdots R^4$ 、 $\cdots NH_2S(O)$
 $\cdots R^4$ 、 $\cdots CONR^4R^5$ 、 $\cdots CH_2O$ またはテトラゾール-5-イルに、米国特許第4,808,608号(173231B)に記載の方法によって変換し得る。酸からプロドラッグ形態(Qが $\cdots CO_2R^4$)にするためには、例えば欧洲特許第104,885号(168301A)の方法を使用し得る。

【0079】種々の官能基(R^1 、 R^2 、Y、Q、など)を、行なわれる化学処理と適合するように選択しなければならないことは当業者に明らかであろう。このような適合性は、保護基によって得られることもしばしばあり、反応手順における特定の変更によって得られることもある。

【0080】 R^1 から $\cdots R^7$ のとき、m-クロロ過安息香酸またはモノペルオキシタル酸またはオキソソのようないくつかの酸化剤を1當量または2當量用いてスルフィドを酸化することによって対応するスルホキシド及びスルホンを調製し得る(Trost, J.Org.Chem., 1988, 532頁)。

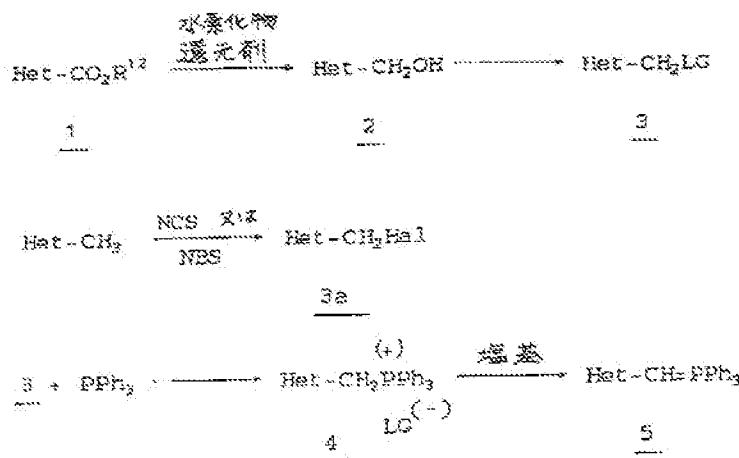
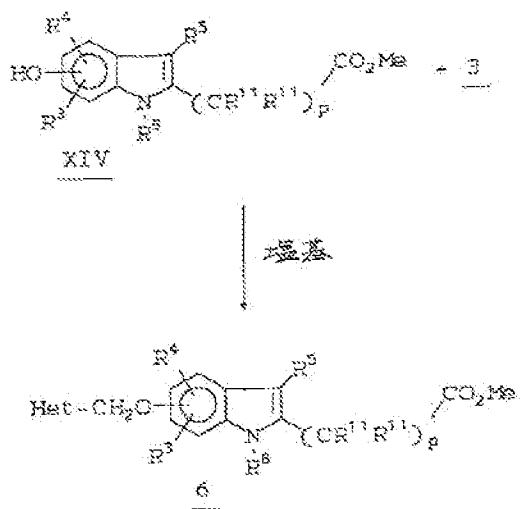
【0081】以下の方法の多くは、エステル官能基の堿基性加水分解によって対応するカルボン酸を得るステップを含む。どの場合にも、塩酸、硫酸、硝酸、トリフルオロ酢酸のような適当な酸で反応混合物を酸性化することによって遊離酸が得られる。

【0082】化合物⁶、¹⁰、¹¹、¹⁶、¹⁷、¹⁹、²³、²⁴、²⁷、²⁸及びそれらの前駆体エステルはすべて、本発明の式1の化合物の例である。

【0083】ローマ数字^(I)、^{VI}、^{XIV}、^{XV}、^{XIX}、^{XXI}及び^{XXXV}によって指定されている化合物は公知であり、欧洲特許第419,049号に化合物に対応する。該特許の記載は本明細書に含まれるものとする。

【0084】

【化粧】

方法1方法2方法1

エーテル、THF、ヘキサン、トルエンまたはその混合物のような適当な溶媒中で水素化アルミニウムリチウム、ホウ水素化ナトリウム、DIBAL-Hのような還元剤によってカルボキシ誘導体₁を還元してアルコール₂を得る。当業界で公知の方法によって₂のアルコール官能基をハロゲン化物またはスルホネートエステル（メシラート、トリシラート、トリフルオロメチル等）のような適当な脱離基（LG）に変換して中間体₃を生成する。四塩化炭素、ベンゼンなどの適当な溶媒中でNCSまたはNBSのようなハロゲン化剤と共に加熱してメチル化合物 Het-C₂H₅をハロゲン化することによって₃の有用なサブグループを製造し得る。

【0085】エーテル、アセトニトリル、THFまたは

同様の溶媒中でトリフェニルホスフィンと₃とを反応させてホスホニウム塩₄を生成する。ホスホニウム塩₄の反応性に応じて化合物₄をE-N、水素化ナトリウム、ブチルリチウムまたはアルコキシドのような塩基で処理することによってイrid₅に変換する。

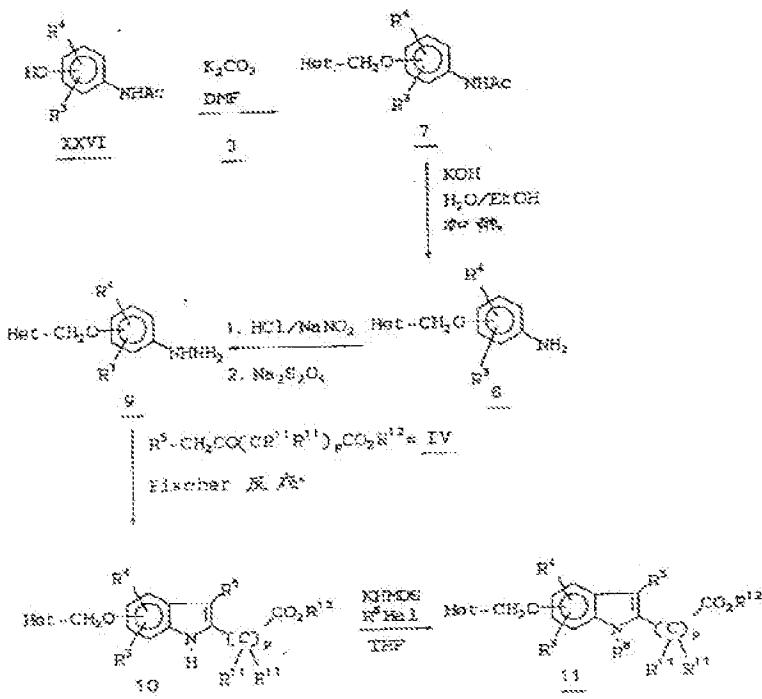
【0086】方法2

40 アセトン、アセトニトリルまたはDMFのような適当な溶媒中で炭酸カリウムまたは炭酸セシウムのような適当な塩基の存在下に化合物₃をフェノールXIVと反応させて化合物₆を生成し、この化合物₆を標準手順によって対応するカルボン酸に変換し得る。

【0087】

【化9】

方法3



方法3

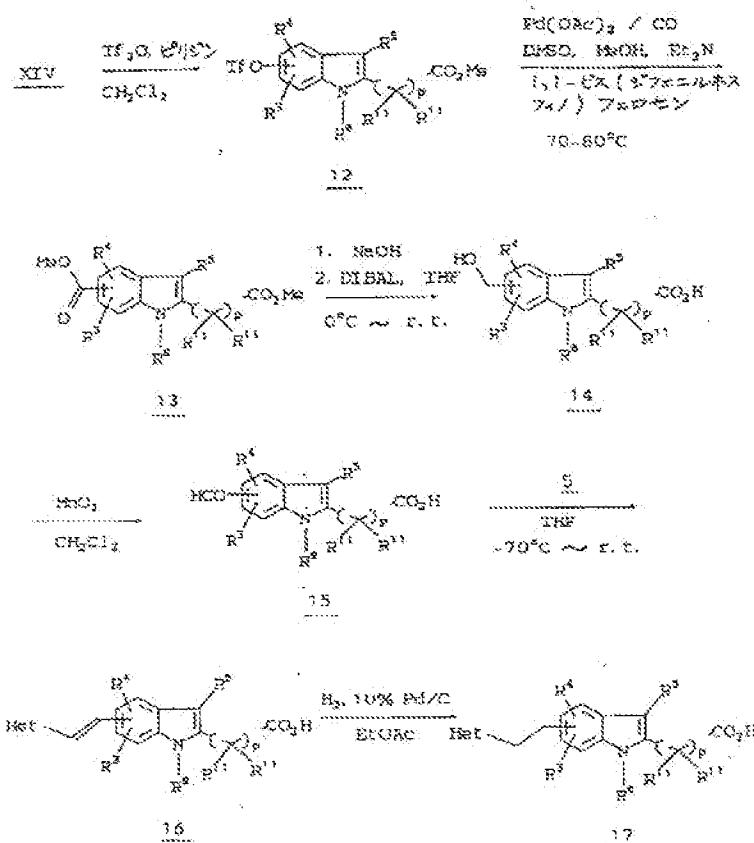
DMFまたはNMPのような極性溶媒中で炭酸カリウムのような炭酸塩またはアルカリ金属水素化物を塩基として使用して適当なN-アセチル化アミノフェノールXXVIと3とを反応させる。得られたアセトアニリド⁷を標準塩基性条件、好ましくは還流下のアルコール性水酸化カリウムを用いて脱アセチル化してアミニン誘導体8を生成する。水性媒体中のナトリウムハイドロサルファイトを用いた中間ジアゾニウム塩の還元によってアミニトを用いた

ン誘導体8をヒドラジン類似体9に変換する。

【0088】次に、ケトン¹IVによるFischerインドール化を用いてヒドラジン9を処理して化合物10を生成し、次いでT柱ド中のKHMDSまたはDMF中のNaHののような適当な塩基とR⁸-Haiとを用いて化合物10のインドール窒素をアルキル化して化合物11を得る。

【0089】

【化10】

実験 4方法4

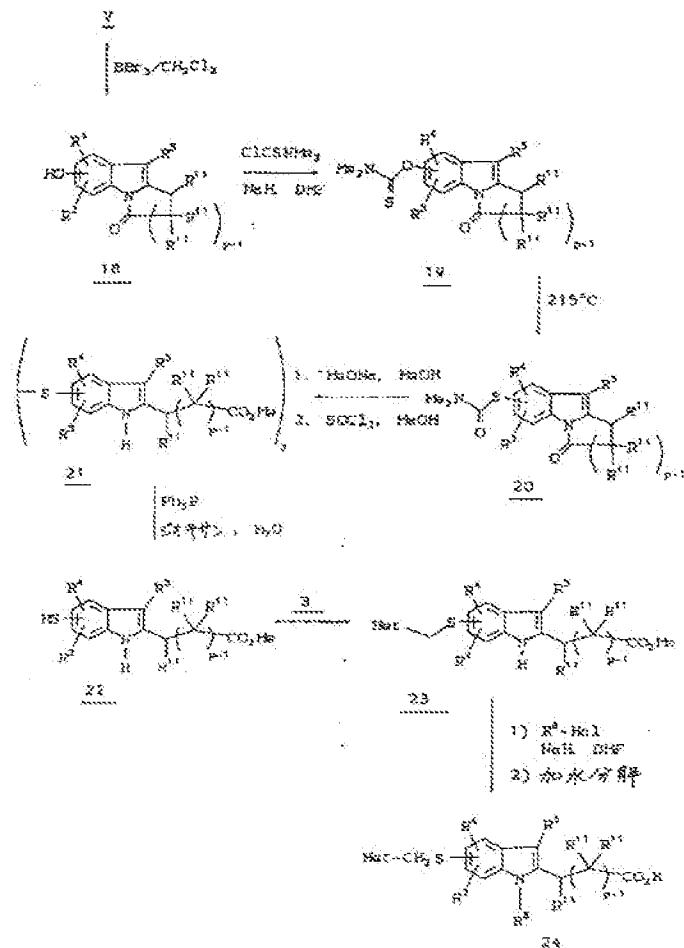
ジクロロスタン中のピリジンのような溶媒中のトリフルオロメチルスルホン酸無水物 ($\text{Ti}(\text{OEt})_2\text{O}$) で処理することによってインドールフェノールメト_Vをフェノールトリフラート_{1,2}に変換する。一級化炭素雰囲気中の酢酸パラジウム触媒作用下にフェノールトリフラートをカルボキシメル化して化合物_{1,3}とする。_{1,1}-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)のようなホスフィンリガンドがこの反応を促進する。種々の水素化物還元剤によってカルボキメル化インドールを還元する。加水分解エステルに対してT柱下のDIBAL-Hを使用するのが便利である。還元したカルビノール生成物_{1,7}

₃₉ ₄を代表的溶媒であるメチレンクロリド中の三級化マンガンによって過酸化してホルミル化誘導体_{1,5}を得る。次に、THFのようなエーテル系溶媒中の無水条件下に典型的には方法4に示すようなウィッヂヒ試薬₅を使用してカルボアニオン条件下にアルデヒド_{1,5}をホモロゲ化する。この反応の温度は典型的には-70°C～室温である。このようにしてインドールスチリル類似体(トランス)_{1,6}が形成される。酢酸エチルのような有機溶媒中のH₂及びPd/Cを用いた接触還元によってスチリル系を更に変換して飽和化合物_{1,7}を得る。

₄₀ 【0090】

【化11】

方法5



方法5

方法5に示した手順で2.3及び2.4のような化合物Iのインドールチオ類似体を適宜調製する。CH₂C₆H₄のような塩素化溶媒中のB.B.₃によって化合物Vを処理して、メチルエーテル及びインドールN-ベンジル基の双方を開裂し、生成物を環化してインドールラクタム1.8とする。この化合物をN,N-ジメチルチオカルバモイルインドール1.9として誘導化し、次いで2.0°Cよりも高温で熱転位してN,N-ジメチルカルバモイルチオインドール誘導体2.0とする。加熱の持続時間次第では、ジチオール化 (R⁵=S—C—B.R⁶→R⁵=H) も

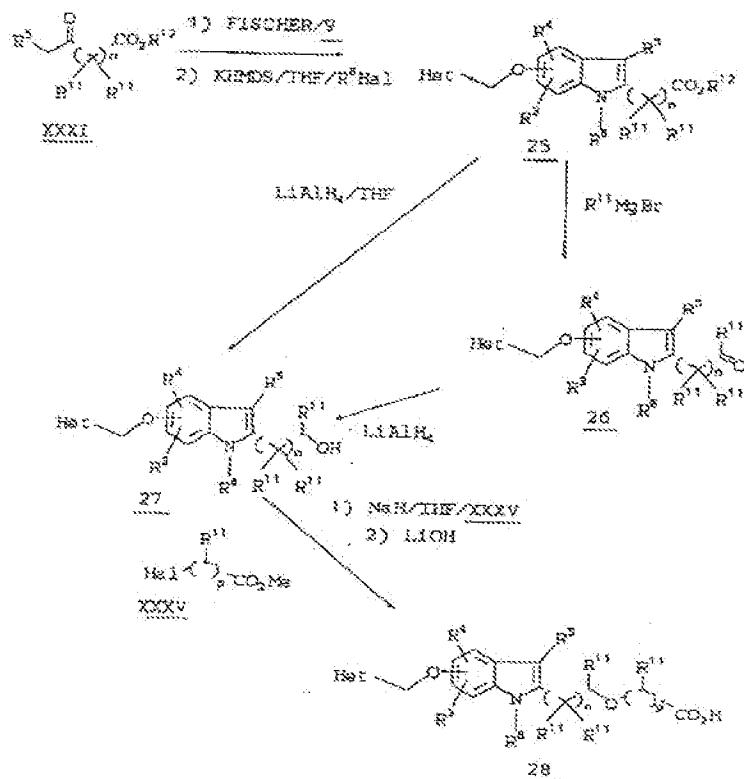
生じ得る。強酸基、代表的にはメタノール中のナトリウムメトキシドを用いて2.0を加水分解し得る。この反応中に自発的にジスルフィド2.1が形成される。水性ジオキサン中のトリフェニルホスフィンを用いて2.1を還元すると2.2が生成される。有機塩基の触媒作用下に、適宜置換した誘導体3に2.2を結合する。典型的には、メチレンクロリドのような有機溶媒中のトリエチルアミンを使用する。方法3に記載の標準条件下でインドール2.3をN-置換誘導体2.4に変換する。

【0091】

【化12】

49

三



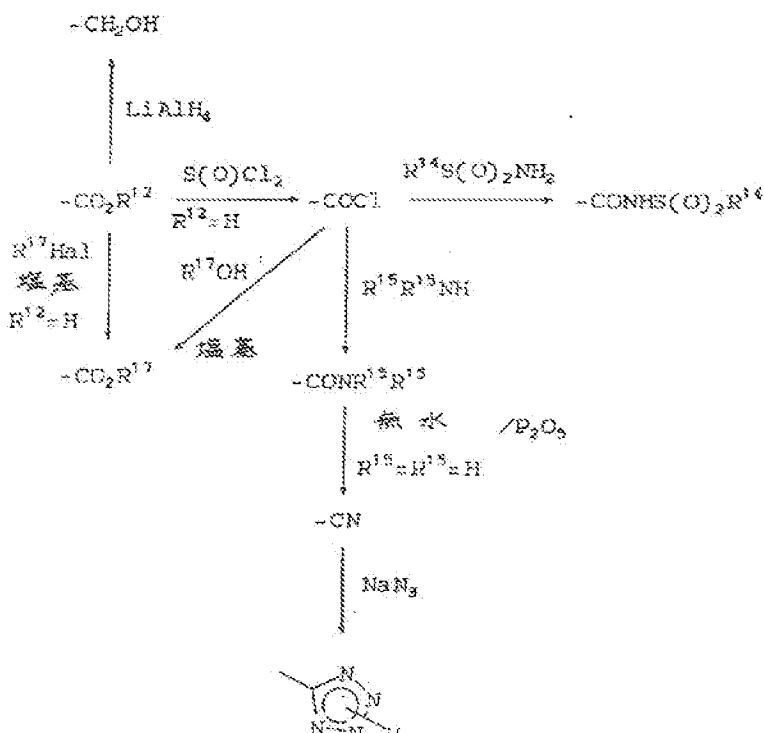
卷之三

XXXIのような種々のケトンとのFischer反応によってヒドラジン⁹を末消換インドールに直接変換し得る。方法3に記載の条件でインドールをN-アルキル化してホリメトキシンドールアルカノエーテル^{2,5}を生成する。ジエチルエーテルのようなエーテル溶媒中のアルキルマグネシウムハロゲン化物を用いたグリニヤール条件またはTHFのようなエーテル溶媒中の水素化アルミニウムリチウムの使用によってエスチル

をヒドロキシカルボン酸またはカルビノールに変換する。このように生成されたカルビノール²⁷を更に、THFのような適当な溶媒中で塩基として水素化ナトリウムを使用してハロエステル²⁸と反応させて本発明のエステル化合物に変換し得る。次いでエステルを加水分解すると、本発明の縮合化合物²⁹が得られる。

30-0923

卷之三

方法7

1H- 又は 2H- テトラゾール -S- イル

方法7

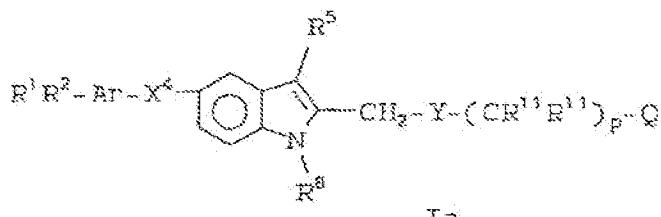
入手容易なカルボン酸誘導体 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ を出発物質とした種々のQの製法を方法7にまとめる。示された反応の多くが可逆的であることは当業者に容易に理解されよう。従って、例えば、 $-\text{CN}$ 基はアミド及びカルボン酸官能基を調製するための出発物質として使用し得る。方法7に示す反応及びスルホンアミド基($-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}$)の合成方法は当業界でよく知られている。例えば、以下の文献を参照するとよい; T.J. March, Advanced Organic Chemistry.

y, 3rd ed., J.Wiley and Sons, Toronto, 1985; 2, S.R.Sandler and W.Karo, Organic Functional Group Preparation, I & II, Academic Press, Toronto, 1983 & 1986;
代表的化合物
表Iは本発明の代表的化合物を示す。

【0093】

【表I】

表 I



Ex.	$\lambda^1/\mu\text{m}$	λ^2	X^1	R^5	X^2	R^6	X^3	R^7	$Y-(CR^{11}R^{11})_p-Q$
1. NH	イソアクリル-3-イル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl					C(Me) ₂ CO ₂ H
2. 2-Hex/N	1,8-ナフチリジン-2-イル-CO ₂ H	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-COO						C(Me) ₂ CHS(O) ₂ Ph
3. 4-CH ₃ Ph-キノリジン-8-イル	CH ₂ S	Me	CH ₂ Ph-4-Cl						C(Me) ₂ CO ₂ H
4. NH	インドラジン-5-イル	CH ₂ CH	S-t-Bu	CH ₂ Ph-3-CH					C(Me) ₂ CO ₂ H
5. NH	イソアクリル-3-イル	CH ₂ CH ₂	S-t-Bu	CH ₂ Ph-3-CH					C(Me) ₂ CO ₂ H
6. NH	ペニシタゲノール-3-イル	CH ₂ O	COCH ₂ -t-Bu	CH ₂ Ph-4-CF ₃					CH ₂ (Me) ₂ OH
7. 5-CI/H	イソアクリル-2-オル	CH ₂ O	SPh	CH ₂ -3-Ph-S(O) ₂ Na	C(Me) ₂ COMS(O) ₂ Na				
			Et	Et					
8. NH	1,7-ダツチリジン-2-イル-CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl						C(Me) ₂ CO ₂ H
9. NH	1,8-ダツチリジン-2-イル-CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl						C(Me) ₂ CO ₂ H
10. NH	キノリジン-3-イル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl					C(Me) ₂ CO ₂ H
11. NH	キノリジン-4-イル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl					C(Me) ₂ CO ₂ H
12. NH	キノリジン-2-イル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl					C(Me) ₂ CO ₂ H
13. NH	1,8-ナフチリジン-2-イル-CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl						C(Me) ₂ CO ₂ H
14. NH	イソアクリル-3-オル	CH ₂ O	S-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl					C(Me) ₂ CO ₂ H
			Et	Et					
15. NH	ペニシタゲノール-イル	CH ₂ O	COONa-t-Bu	CH ₂ Ph-4-Cl					C(Me) ₂ CO ₂ H
16. NH	キノリジン-4-イル	CH ₂ O	Me	CH ₂ Ph-4-Cl					C(Me) ₂ CO ₂ H

生物学的活性の測定アッセイ

式 I の化合物の哺乳類ロイコトリエン生産阻害活性を測定するために以下のアッセイを用いて試験し得る。

【0094】ラット腹腔内多形核（PMN）白血球アッセイ

エーテル麻酔したラットに 8 mL のカゼイン酸ナトリウム懸濁液（水約 5.0 mL 中に 6 g）を注射（腹腔内）する。1.5 ~ 2.4 時間後、ラットを殺し (CO_2)、腹腔の細胞を 2.0 mL のバッファ (NaOH で pH 7.4 に調整した 3.0 mM の HEPES を含有するイーグル M E M 培地) で洗浄することによって採取する。細胞をペレット化し ($3.50 \times g$ 、5 分間)、激しく攪拌しながらバッファに再懸濁させ、レンズ紙で滤過し、再遠心し、最後に、1.0 細胞/mL でバッファに再懸濁させる。PMN 懸濁液の 5.00 mL のアリコートと被検化合物とを 3.7 °C で 2 分間ブレインキュベートし、次いで、1.0 mM の A-23187 を添加する、懸濁液を更に 4 分間攪拌し、第 2 の 5.00 mL の PMN に 3.7 °C でアリコートを添加することによって LTB₄ 含量をバイオアッセイする。第 1 のインキュベーションで產生された LTB₄ は第 2 の PMN を凝集させてるので、これを光透過の変化によって測定する。アッセイアリコートのサイズは、未処理対照に対する透過変化が最大値より小さい値（通常

は ~7.0 %）を有するように選択する。LTB₄ 形成の阻害 % を、サンプル中の透過変化と化合物非含有対照中の透過変化との割合から計算する。

【0095】ヒト多形核（PMN）白血球 LTB₄ アッセイ

A. ヒト PMN の調製。1 時間前から薬を使用していない有志供血者から前腕前部の静脈穿刺によってヒト血液を採取する。血液を直ちに 10% (v/v) クエン酸三ナトリウム (0.13 M) または 5% (v/v) ナトリウムヘパリン (1000 IU/mL) に添加する。Blood (Scand. J. Clin. Lab. Invest., 21 (suppl. 97), 77 (1968)) に記載されているように、赤血球のデキストラン沈降、次いで、Ficoll-Hypaque (比重 1.077) を用いた遠心によって、抗凝固血液から PMN を単離する。Tris バッファ (pH 7.6.5) 中の溶化アンモニウム (0.16 M) との接触後の溶解によって赤血球を除去し、 Ca^{2+} (1.4 mM) と Mg^{2+} (0.7 mM) を含む pH 7.4 の HEPES (1.5 mM) 緩衝液を半量溶液に PMN を 5×10^6 細胞/mL で再懸濁させる。トリパンブルー排除法によって生存率を評価する。

【0096】8-LTB₄ の生成及びラジオイムノアッセイ

イ。

【0097】PMN (0.5 mL; 2.5×10^6 細胞) をプラスチック管に入れ、所望濃度の被検化合物または対照としてビヒクル (DMSO、最終濃度 0.2%) と共にインキュベート (37°C、2 分間) する。カルシウムイオノフォア A23187 (最終濃度 1.0 mM) を添加するかまたは対照サンプルにはビヒクルを添加して LTB₄ の合成を開始させ、37°C で 5 分間維持する。次いで、冷メタノール (0.25 mL) を添加して反応を終了させ、全 PMN 反応混合物のサンプルを取り出して LTB₄ のラジオイムノアッセイを行なう。

【0098】ラジオイムノアッセイバッファ (RIA バッファ) (リン酸カリウム 1 mM; EDTA 二ナトリウム 0.1 mM; Thimerosal 0.025 mM; ギラチン 0.1%、pH 7.3) 中の既知濃度の LTB₄ 標品のサンプル (5.0 mL) または RIA バッファで 1:1 に希釈した PMN 反応混合物を反応管に添加する。次に、(I H)-LTB₄ (1.0 nM/L の RIA バッファ中で 1.0 nCi/L) と LTB₄-抗血清 (RIA バッファ中の 1:3000 の希釈度 1.0 mL) とを添加し、管を激しく振盪する。4°C で一夜インキュベーションすることによって抗体体を平衡化させる。遊離 LTB₄ から抗体結合 LTB₄ を分離するために、活性炭 (0.25% デキストラン T-70 を含む RIA バッファ中の 3% 活性炭) のアリコート (5.0 mL) を添加し、管を激しく振盪させ、室温で 10 分間静置した後で遠心する (1500 × g; 10 分; 4°C)。抗体結合 LTB₄ を含有する上清をバイアルに傾瀝し、Aquasol-2 (4 mL) を添加する。液体シンチレーションスペクトロメトリによって放射能を定めする。抗血清の特異性及び処理の感度は Rockach 他によって記載されている (Prostaglandins Leukotrienes and Medicine, 1984, 13, 21)。被検及び対照用サンプル (約 2.0 ng/ 10^6 細胞) 中で產生された LTB₄ の量を計算する。4 パラメータアルゴリズムを用いて限界用量-反応曲線を作成し、これらの曲線から IC₅₀ の値を決定する。

【0099】喘息ラットアッセイ

喘息ラット系の近親交配ラットを用いる。雌 (190~250 g) 及び雄 (260~400 g) の双方を用いる。

【0100】結晶化し凍結乾燥した豚アルブミン (E A)、グレード V を Sigma Chemical Co., St. Louis から入手する。水酸化アルミニウムを Regis Chemical Company, Chicago から入手する。メチセルジドニマレイン酸塩を Sandoz Ltd., Basel から入手する。

【0101】内部寸法 1.0 × 6 × 4 インチの透明プラスチック箱の中で抗原刺激しその後の呼吸を記録する。箱

の蓋は着脱自在である。使用中の箱を 4 つのクランプで所定位臵にしっかりと固定し、ソフトラバーガスケットによって気密シールを保持する。室の各末端の中央に気密シールを介して DeVilbiss ネプライザー (No. 40) を挿入する。箱の各末端も出口を有している。箱の一端に Fleisch No. 0000 の呼吸速度描写計を挿入し、Grass 呼吸測定圧力変換器 (PT5-A) に接続し、変換器を適当なカプラーをして Beckman Type R Dyonograph に接続する。抗原のエアゾール化中は、出口を開いて呼吸速度描写計を室から離れる。呼吸パターンの記録中は、出口を閉じて呼吸速度描写計を室に接続する。抗原刺激のためには、3% の抗原を含む生理食塩水溶液 2 mL を各ネプライザーに入れ、1.0 ps + 及び流速 8 リットル/分で作動する小さい Positive ダイヤフラムポンプから空気を送ってエアゾール化する。

【0102】1 mg の EA と 2.00 mg の水酸化アルミニウムとを生理食塩水溶液中に含む懸濁液 1 mL を注射 (皮下注射) することによってラットを操作する。これらのラットを感染後 1.2~2.4 日の間に使用する。足答からセロトニン成分を除去するために、エアゾール抗原刺激の 5 分前に 3.0 mg/kg のメチセルジドの静注によってラットを前処理する。次いで、3% の EA を含む生理食塩水溶液のエアゾールを正確に 1 分間ラットに噴霧し、ラットの呼吸プロファイルを更に 3.0 分間記録する。呼吸記録から呼吸困難症状の持続時間を測定する。

【0103】化合物は通常は、抗原刺激の 1~4 時間前に経口投与するかまたは抗原刺激の 2 分前に静注する。これらの化合物を生理食塩水溶液もしくは 1% メトセル (methyl cellulose) に溶解させるかまたは 1% メトセルに懸濁させる。注入量は 1 mL/kg (静注) または 1.0 mL/kg (経口) である。経口処理の前にラットを一夜絶食させる。化合物の活性を、呼吸困難症状の持続時間を短縮する能力として、ビヒクル処理した対照群との比較によって決定する。通常は、化合物の一通用量を試験し、ED₅₀ を決定する。ED₅₀ は症状の持続を 50% 防止する薬用量 (mg/kg) と定義される。

【0104】

【実施例】本発明を以下の非限定実施例で更に説明する。温度はすべて°Cである。

【0105】生細胞

調製物 I : メチル-3-(1-(4-クロロベンジル)-3-メチル-5-ビドロキシインドール-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンエート
-20°C の 2.0 mL の CH₂Cl₂ 中の 1.05 g (2.7 mmol) の 3-(1-(4-クロロベンジル)-3-メチル-5-メトキシインドール-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (欧洲特許第 1 66,591 号、実施例 22) と 8.00 μL のエタンチオール (1.0 mmol) の溶液に、2.17 g (1.6 mmol) の AlCl₃

を少量ずつ添加した。反応液が淡橙色に変化し、室温で一夜攪拌した。朝になって反応を終了させ ($\text{E}+\text{O}$)、1Nの HCl 溶液に注ぎ、 CH_2Cl_2 で3回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過した。濾液を蒸発させ、残留シロップ (6.80 mg) に20 mLの Et_2O を添加し、次いでジアゾメタンのエーテル溶液を添加した。溶液を蒸発させると、標題化合物が得られた。これを更に精製しないで以後のステップで使用した。

【0106】 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ 7.3~7.15 (m, 3H, 芳香族) ; 6.96 (m, 1H, 芳香族) ; 6.70 (m, 3H, 芳香族) ; 5.34 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$) ; 4.8~4.5 (m, 1H, -OH) ; 3.76 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{Me}$) ; 3.12 (s, 2H, $2-\text{CH}_2$) ; 2.40 (s, 3H, $3-\text{Me}$) ; 1.44 (s, 6H, $\text{C}(\text{Me})_2$)。

【0107】調製物2：メチル-3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-ヒドロキシンドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸アリルエステル

欧州特許第419,049号、実施例1、ステップCに記載の方法で標題化合物を調製した。

【0108】調製物3：3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-ヒドロキシンドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸
0°CのDMF (10.50 mL) 中のLiAlH (12.6 g) とHMPA (10.5 mL)との混合物に2-メチル-2-ブロバンチオール (1.78 mL) を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いでDMF (4.50 mL) 中の3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-メトキシンドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸メチルエステル (1.50 g) (欧州特許第419,049号、実施例1、ステップA) をゆっくりと添加した。混合物を150°Cまでゆっくりと加熱し、この温度で18時間維持した。室温に冷却後、上清液を傾瀉し、残渣を H_2O に溶解し、1Nの HCl で酸性化し、 Et_2O で2回抽出し、ブラインで2回洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固すると標題化合物が得られた。

【0109】調製物4：3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-ヒドロキシンドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸アリルエステル

調製ステップ3で得られた化合物 (1.50 g) をDMF (1.2 L) に溶解し、次いで溶液を氷水浴で冷却した。この溶液に K_2CO_3 (13.8 g) を少量ずつ添加し、混合物を30分間攪拌した。アリルプロミド (1.62 g) を添加し、氷浴を除去し、混合物を18時間攪拌した。混合物に水性 NH_4Cl を添加し、 Et_2O で抽出した。有機層を H_2O 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4

で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製すると標題化合物が得られた: m.p. 150~151°C。

【0110】実施例1

3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(イソキノリン-3-イルメトキシ)インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸ステップ1: 3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(イソキノリン-3-イルメトキシ)インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸アリルエステル

DMF (3 mL) 及び CH_3CN (3 mL) 中の3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-ヒドロキシンドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸アリルエステル (1.50 mg) (調製物4)、 CsCO_3 (20.2 mg) 及び3-クロロメチルイソキノリン (6.6 mg) の混合物を6.5°Cで4時間加熱した。室温に冷却後、混合物に H_2O を添加し、 Et_2O で2回抽出した。有機層を合わせてブラインで2回洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過して蒸発乾固した。ヘキサン中の15% Et_2O を溶出剤として用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製すると1.74 mgの標題化合物が得られた。この化合物をそのまま次のステップで使用した。

【0111】ステップ2：3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(イソキノリン-3-イルメトキシ)インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸

ステップ1の化合物 (1.74 mg) をTHF (5 mL)、 MeOH (3 mL)、1Nの*LiOH* (1.3 mL) に溶解し、6.5°Cで1時間加熱した。室温に冷却後、混合物を1Nの HCl で酸性化し、 Et_2O で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。1:1の Et_2O /ヘキサンでまず溶出し次いでこの溶媒に5% H_2OAc を添加するシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製した。標題化合物 (1.26 mg) が白色固体として得られた: m.p. 227.5~228.5°C。

【0112】実施例8

m.p. = 205~207°C。

【0113】実施例9

3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(1,6-ナフチリジン-2-イルメトキシ)インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸

ステップ1: 2-クロロメチル-1,6-ナフチリジンCCl₄ (2.30 mL) 中の2-メチル-1,6-ナフチリジン (B.M.Hawes, J.Heteroc.Chem., 1,1 (2), 151 (1974)) (3.8 g) の溶液に、N-クロロスタシンイミド (4.2 g) 及び過酸

化ベンゾイル（320mg）を添加した。混合物を2つの150ワットのスポットライトで還流下に4時間照射した。次いで混合物を室温まで冷却し、蒸発乾固し、酢酸エチル：トルエン（1：1）を溶出剤として用いたフラッシュシリカゲルでクロマトグラフィー処理すると純度80%の標題化合物が得られた。これをそのまま次のステップで使用した。

【0114】ステップ2：メチル3-[(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(1,6-ナフチリジン-2-イルメトキシ)インドール-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンエート

アセトニトリル（5mL）中の3-[(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-ヒドロキシインドール-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンエート（欧洲特許第419,049号、3月27日、1991年、実施例1、ステップ3）（350mg）の溶液に、Cs₂CO₃（489mg）とステップ1で得られた純度80%のハロゲン化合物（180mg）とを添加した。混合物を室温で18時間攪拌し、次いで混合物を2.5%水性NH₄OAc（50mL）に注ぎ、酢酸エチル（2×50mL）で抽出し、ブライン（50mL）で洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、蒸発乾固した。酢酸エチル：トルエン（2：3）を溶出剤として用いたフラッシュシリカゲルで残渣をクロマトグラフィー処理すると標題化合物が白色固体として得られた；m.p. 162～155°C。

【0115】ステップ3：3-[(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(1,6-ナフチリジン-2-イルメトキシ)インドール-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸

ステップ2で得られた化合物（280mg）をTHF（3mL）、MeOH（1.5mL）、2NのLiOH（0.27mL）に溶解し70°Cで6時間加熱することによって加水分解した。溶液を室温に冷却し、H₂O（50mL）で希釈し、冰醋酸でpH5に酸性化し、次いで2.5%水性NH₄OAc（50mL）で希釈した。混合物を酢酸エチル（3×50mL）で抽出し、ブライン（50mL）で洗浄し、乾燥（MgSO₄）した。溶液を蒸発乾固し、トルエン（50mL）と同時に燃焼させると標題化合物である酸が白色固体として得られた；m.p. 204°C（分解）。

【0116】実施例10
m.p.=215～217°C。

【0117】実施例11

m.p.=230°C（分解）。

【0118】実施例12

3-[(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(キノキサリン-2-イルメトキシ)インドール-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸実施例9、ステップ2の2-クロロメチル-1,6-ナフチリジンに代えて、2-クロロメチルキノキサリン（G.E.Jeromin, Chem.Ber., 1987, 120(4), 649）を用い、実施例9のステップ2及び3に記載の手順で処理すると、標題化合物が固体として得られた；m.p. 216～219°C。

【0119】実施例13

3-[(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(1,8-ナフチリジン-2-イルメトキシ)インドール-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸

ステップ1：2-クロロメチル-1,8-ナフチリジン（C₆H₅Cl₂中の2-メチル-1,8-ナフチリジン（C₆H₅Pharm.Bull., 19, 1857 (1971)），N-クロロスクシンイミド（1.1当量）及び触媒量の過酸化ベンゾイルの溶液を225ワットのランプで還流下に5時間照射した。冷却後、固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。粗残渣をクロマトグラフィー処理すると標題化合物が得られた。

【0120】ステップ2：3-[(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(1,8-ナフチリジン-2-イルメトキシ)インドール-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸

実施例9、ステップ2の2-クロロメチル-1,6-ナフチリジンに代えて、2-クロロメチル-1,8-ナフチリジンを用い、実施例9のステップ2及び3に記載の手順で処理すると、標題化合物が固体として得られた；m.p. 122°C。

【0121】実施例14

¹H-NMR (300MHz, CD₃COCD₃) : 8.1, 1.8 (s, 9H)、1.21 (s, 6H)、3.35 (b, s, 2H)、5.28 (s, 2H)、6.56 (s, 2H)、6.8～6.9 (m, 4H)、7.2～7.3 (m, 4H)、7.35 (s, 1H)、7.5 (d, 1H)、7.86 (s, 1H)、8.43 ppm (d d, 1H)。

【0122】実施例15

m.p.=186～188°C（分解）。

【0123】実施例16

m.p.=176～180°C（分解）。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	特許種別	技術表示箇所
A 61 K 31/47	A A H			
	A C B			
	A C J			
	A C V			
31/495	A B U			
C 07 D 401/12	2 0 9			
403/12	2 0 9			
471/04	1 0 8 A			
	1 1 8			
	1 1 4 A			

(72) 発明者 ジヨン・エイチ・ハツテンソン
カナダ國、エイチ・3・エイチ・1・ティ
ー・6、ケベック、モントリオール、ロー
ト・デ・ページュ・3455、アハートメン
ト・304

(72) 発明者 ミシエル・テリアン
カナダ國、エイチ・7・アール・4・アー
ル・2、ケベック、ラバル、トゥエンティ
アースト・アベニュー・944

(72) 発明者 リシャール・フルネット
カナダ國、エイチ・7・エム・オ・エス・
7、ケベック、ラバル、ビモン、ドウ・ラ
ンブル・1915